Baxter

ENDOXAN
RCP

Désignation	Date	Pages
ENDOXAN 50 mg Comprimé enrobé	2006.03.06	2 / 7
ENDOXAN 500 mg Poudre pour solution injectable	2005.11.24	8 / 15
ENDOXAN 1000 mg Poudre pour solution injectable	2005.11.24	16 / 24

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

ENDOXAN 50 mg, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

CYCLOPHOSPHAMIDE.....53,500 mg
(Quantité correspondante en cyclophosphamide anhydre .....50,000 mg)

Pour un comprimé enrobé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires.
- Traitement des cancers ovariens, des cancers bronchiques notamment à petites cellules, des séminomes et carcinomes embryonnaires testiculaires, des cancers de la vessie, des sarcomes, des neuroblastomes, des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, des myélomes multiples, des leucémies aiguës notamment lymphoïdes.
- A faible dose, traitement des polyarthrites rhumatoïdes, granulomatose de Wegener, de certaines formes sévères de lupus érythémateux aigus disséminés, de néphropathies auto-immunes cortico-résistantes.

4.2 Posologie et mode d'administration

- Le cyclophosphamide par voie orale est essentiellement indiqué dans les affections auto-immunes. Toutefois, les comprimés figurent dans certains protocoles de chimiothérapie antinéoplasique.
- La posologie habituelle, pour l'adulte et l'enfant, est de 100 à 200 mg/m^2/jour (soit 2,5 à 5 mg/kg/jour) par cycles courts de 1 à 14 jours. L'administration est répétée toutes les 2 à 4 semaines. Des posologies plus faibles de 40 à 100 mg/m^2/jour (soit 1 à 2,5 mg/kg/jour) peuvent être utilisées, sans interruption, en traitements prolongés.
- Les comprimés doivent être administrés le matin à jeun en associant une absorption suffisante de boisson au moment de la prise et immédiatement après.

4.3 Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- en association avec le vaccin contre la fièvre jaune,
- insuffisance médullaire sévère ;
- infection urinaire aiguë, cystite hémorragique préexistante ;
- allergie connue au cyclophosphamide ;
- femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (cf. 4.4 et 4.6) ;
- grossesse ;
- allaitement.

Ce médicament est généralement déconseillé en association :
- avec les vaccins vivants atténués ;
- avec la phénytoïne.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

Les patients des deux sexes en période d'activité génitale doivent avoir une contraception efficace. Femmes en âge de procréer : il importe de vérifier par un test de grossesse, l'absence de grossesse avant l'administration de cyclophosphamide (cf. 4.6 Grossesse et Allaitement).
Les patients désirant procréer doivent être avertis du risque d'aménorrhée ou azoospermie parfois définitive ; de ce fait il peut être envisagé une conservation du sperme.

La prudence est recommandée dans les cas suivants :
- patients en mauvais état général, âgés ou présentant une diminution des défenses immunitaires,
- patients diabétiques,
- notion de radiothérapie antérieure,
- insuffisance hépatique ou rénale préexistante.

Une correction du trouble avant traitement ou une adaptation de dose est alors nécessaire.
Avant de commencer le traitement, il faut corriger ou supprimer toutes obstructions des voies urinaires, les cystites, ainsi que les infections et les troubles électrolytiques.

En raison de la présence de lactose et de saccharose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, d'intolérance au fructose, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou déficit en lactose ou en sucrase-isomaltase.

Précautions particulières d'emploi

- Une surveillance régulière de l'hémogramme est nécessaire pendant toute la durée du traitement (avant chaque cycle) : l'hémogramme doit être contrôlé régulièrement tous les 5 à 7 jours, puis tous les 2 jours si les leucocytes chutent en dessous de 3000/mm^3. Des contrôles quotidiens peuvent être nécessaires selon les cas.
  Chez les patients recevant un traitement au long cours, ce contrôle peut être espacé toutes les 2 semaines.
  Un risque de myélosupression accrue peut s'observer en cas de traitement antérieur par une chimiothérapie ou une radiothérapie ou en cas d'une insuffisance rénale associée. Dans ce cas une numération globulaire et plaquettaire est recommandée.
- L'utilisation du cyclophosphamide peut nécessiter une adaptation de la posologie ou une variation de l'espacement des cycles chez les patients présentant un diabète insipide, une leucopénie, une thrombopénie ou une infiltration cellulaire tumorale de la moelle osseuse.

- En cas de leucopénies sévères, en raison du risque d'infections pouvant engager le pronostic vital, les mesures suivantes sont préconisées : administration d'antibiotiques et/ou d'antifongiques, pouvant être associés à l'utilisation des facteurs de croissance granulocytaires.
- Associée à d'autres médicaments myélosuppresseurs, la prise d'Endoxan peut nécessiter une adaptation de la posologie.
- En cas d'utilisation prolongée ou chez les patients à risque (radiothérapie antérieure du petit bassin, toxicité thérapeutique vésicale antérieure…), il est recommandé d'assurer une hydratation abondante et d'associer la prise d'Uromitexan pour prévenir les risques de cystite hémorragique (cf. 4.2 posologie et mode d'administration). Il convient également de s'assurer que la diurèse du patient est bonne et de rechercher une éventuelle hématurie microscopique.
  Lors de l'emploi de doses élevées ou lors de traitements prolongés, il existe un risque de cystite hémorragique ainsi qu'une possibilité d'altération rénale particulièrement en cas de lésions préexistantes. Des oedèmes de la paroi vésicale, des saignements sub-urétraux, des inflammations interstitielles avec fibroses, ainsi qu'une éventuelle sclérose de la paroi vésicale ont été observés.
  La présence de globules rouges dans les urines doit être recherchée régulièrement.
  En cas d'apparition d'une cystite hémorragique avec hématuries microscopiques ou macroscopiques, il convient d'interrompre Endoxan jusqu'à normalisation des signes cliniques et biologiques.

- L'alopécie peut parfois être prévenue par la mise en place d'un garrot pneumatique à la racine des cheveux lors du traitement ou par celle d'un casque réfrigérant.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Associations contre-indiquées :

+ Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées:

+ Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune).
Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

+ Phénythoïne : Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique ou risque d'augmentation de la toxicité ou de la perte d'efficacité du cytotoxique due à l'augmentation du métabolisme hépatique par la phénytoïne.

Associations à prendre en compte :

+ Ciclosporine (décrit pour doxorubicine, étoposide)
Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

+ Tacrolimus (par extrapolation à partir de la ciclosporine).
Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

Interactions spécifiques au cyclophosphamide
Un cas isolé d'intoxication aiguë par l'eau a été observé lors de la prise simultanée d'indométacine.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

En clinique, quelques cas de malformations (anomalies de membres, cranio-sténoses, dysmorphies faciales) ont été rapportés après exposition au 1er trimestre, même lorsque le cyclophosphamide était utilisé comme immunosuppresseur.
En fin de grossesse, quelques cas d'anémie, voire de pancytopénie ont été rapportés. Il existe également un risque théorique de toxicité cardiaque (troubles du rythme, insuffisance cardiaque). Il est donc conseillé, chaque fois que cela est possible, de programmer la naissance, au moins 3 semaines après la dernière cure, et de réaliser une surveillance néonatale (en particulier hématologique et cardiaque).

Allaitement

En raison du passage du cyclophosphamide dans le lait maternel et de la survenue possible d'effets indésirables graves pour le nouveau-né, l'allaitement est contre-indiqué.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Certains effets secondaires tels que nausées et vomissements et/ou l'utilisation d'antiémétiques peuvent modifier l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

- La tolérance générale et locale du cyclophosphamide est bonne.
- Une neutropénie et rarement une thrombopénie modérée voire une anémie peuvent être observées : elles sont toujours spontanément réversibles après diminution de la posologie ou à l'arrêt du traitement. En général, le nadir des leucocytes et plaquettes apparaît pendant les premières et deuxièmes semaines de traitement ; ces effets sont généralement réversibles au bout de trois à quatre semaines. Une anémie ne se développe généralement qu'au bout de plusieurs cycles de traitement.
- Certains patients peuvent présenter des nausées associées ou non à des vomissements qui sont facilement prévenus ou supprimés par les antiémétiques.
- L'alopécie est inconstante, transitoire et réversible. Des modifications de la pigmentation des mains, des ongles et de la plante des pieds ont été signalées.
- Dans de rares cas, une augmentation des transaminases, des ictères et des hépatites a été observée.
  On a pu observer une maladie veino-occlusive du foie (MVO) chez environ 15 à 50% des patients recevant du cyclophosphamide à forte dose en association au busulfan ou à une radiothérapie corporelle totale dans le cadre d'une transplantation allogénique de moelle osseuse. Par contre, on observe la MVO que rarement chez les patients souffrant d'anémie arégénérative et traités en monothérapie par forte dose de cyclophosphamide. Le syndrome se développe typiquement 1 à 3 semaines après la transplantation et se caractérise par une augmentation de poids subite, une hépatomégalie, une ascite et une hyperbilirubinémie, voire une insuffisance hépatique.
  Les facteurs prédisposant au développement de la MVO sont des troubles hépatiques fonctionnels préexistants, un médicament hépatotoxique associé à une chimiothérapie à forte dose, en particulier quand le busulfan est utilisé comme alkylant dans le protocole de conditionnement.
- Une aménorrhée ou une azoospermie sont possibles, voire définitives.

- Comme pour tout traitement cytostatique à doses cumulées élevées, le traitement par le cyclophosphamide peut être responsable de tumeurs secondaires. Le risque de développer une tumeur du tractus urinaire, comme un syndrome myélodysplasique pouvant évoluer en leucémie aiguë, est augmenté.

Autres effets indésirables :

- des cas de pseudo-sécrétions inappropriées d'hormone antidiurétique (SIADH) ont été décrits avec possibilité d'intoxication aiguë par l'eau ;
- des réactions d'hypersensibilité au cyclophosphamide, éventuellement accompagnées de fièvre sont possibles et peuvent évoluer dans des cas isolés vers un état de choc ;
- des sensations vertigineuses associées à des troubles de la vision transitoires ont été rapportées ;
- des cas isolés de pancréatite aiguë ;
- de très rares cas de syndrome de Stevens Johnson et de toxidermie nécrosante ont été rapportés.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique du cyclophosphamide.
En cas de surdosage, il sera nécessaire d'adapter les soins en fonction de la toxicité constatée.
Le cyclophosphamide est dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

AGENT ALKYLANT
MOUTARDE A L'AZOTE, code ATC : L01AA01
(L : Antinéoplasique et immunomodulateur).

Agent alkylant bifonctionnel de type oxazaphosphorine appartenant à la famille des moutardes azotées agissant après transformation dans l'organisme.
Le cyclophosphamide agit par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Ceci entraîne des modifications profondes chimiques ou enzymatiques de l'ADN ainsi que la formation de « ponts » alcoyles intrabrins ou interbrins, avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. Cette action est cycle dépendante, elle respecte les cellules en G0.

Immunodépresseur.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La molécule initiale est une prodrogue inactive. Elle est hydroxylée dans le foie par les microsomes hépatiques aboutissant essentiellement à la formation du 4-hydroxy-cyclophosphamide et à son tautomère l'aldo-cyclophosphamide puis à la moutarde phosphoramide (métabolite actif) et à l'acroleine (métabolite urotoxique).
Une voie métabolique accessoire conduit à une quantité négligeable des métabolites déchloréthylés.
Le temps moyen de demi-vie plasmatique du cyclophosphamide varie de 4 à 7 heures : il est plus court chez l'enfant (4 heures) que chez l'adulte (7 heures en moyenne).
Sous forme inchangée, il n'est pas lié de façon significative aux protéines plasmatiques (12 à 14%) alors que ses métabolites le sont davantage (52 à 60 %).
La barrière hémato-encéphalique est facilement traversée par le cyclophosphamide et un peu moins par ses métabolites (20 %) ce qui explique son intérêt dans le traitement de

certaines tumeurs cérébrales. Son élimination à l'état inchangé ainsi que celle de ses métabolites est essentiellement urinaire.

5.3 Données de sécurité précliniques

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Amidon de maïs, lactose monohydraté, hydrogénophosphate de calcium, gélatine, glycérol à 85%, talc, stéarate de magnésium.

Enrobage : saccharose, talc, dioxyde de titane (E171), carbonate de calcium, macrogol 35 000, silice colloïdale anhydre (Aerosil 200®), povidone (Kollidon 25®), carmellose sodique (Tylopur C 30®), polysorbate 20 (Tween 20®), cire de lignite.

6.2 Incompatibilités

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25 °C.

6.5 Nature et contenance de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée (PVC/PVDC/aluminium)

6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

303 589 – 0 ou 34009 303 589 0 0 : 50 comprimés enrobés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/aluminium)

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION SUR LE MARCHE

BAXTER SAS
6, avenue Louis Pasteur
78310 MAUREPAS

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

20 janvier 1998 / 20 janvier 2008

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

ENDOXAN 500 mg, poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composition de la poudre
CYCLOPHOSPHAMIDE ..... 534,50 mg
(quantité correspondante en cyclophosphamide anhydre ..... 500,00 mg)

Pour un flacon

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires.
- Traitement des cancers ovariens, des cancers bronchiques notamment à petites cellules, des séminomes et carcinomes embryonnaires testiculaires, des cancers de la vessie, des sarcomes, des neuroblastomes, des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, des myélomes multiples, des leucémies aiguës notamment lymphoïdes.
- A forte dose, conditionnement des allo- et autogreffes médullaires.
- A faible dose, traitement des polyarthrites rhumatoïdes, granulomatose de Wegener, de certaines formes sévères de lupus érythémateux aigus disséminés, de néphropathies auto-immunes cortico-résistantes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie du cyclophosphamide est fonction de l'indication thérapeutique (traitement antitumoral ou immunodépresseur, type et localisation de la tumeur, traitement initial ou d'entretien) et de la place du médicament dans le traitement entrepris (utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments cytostatiques). Elle est individuelle et doit tenir compte de l'état clinique et hématologique du patient (cf. précautions d'emploi).

Le cyclophosphamide injectable est habituellement utilisé à des doses moyennes de 150 à 1200 mg/m^2 chez l'enfant et de 500 à 4 000 mg/m^2 chez l'adulte, toutes les 3 à 4 semaines, administrées :
- sur 1 à 3 jours à chaque cycle,
- en deux injections à 7 jours d'intervalle.

Mode d'administration

Afin de préparer une solution isotonique prête à l'emploi, la poudre doit être dissoute dans une solution de chlorure de sodium 0,9 % de manière à amener la concentration à 1 g pour 50 ml. En cas de besoin, elle peut également être dissoute dans une solution de Ringer, dans de l'eau pour préparation injectable ou du sérum glucosé. La solution reconstituée ne doit pas être conservée au-delà de 48 heures et ne doit pas dépasser une concentration de 2%.

La voie d'administration habituelle est la voie veineuse en perfusion courte (30 minutes à 2 heures). La perfusion sur 24 heures est également possible. Le médicament préalablement reconstitué dans une solution de chlorure de sodium 0,9% est introduit dans le liquide de perfusion (solution injectable isotonique de glucose ou de chlorure de sodium).
Il est recommandé d'associer l'administration d'Uromitexan à partir de 600 mg/m^2/j et/ou d'assurer une hydratation suffisante.
Dans certains cas (capital veineux altéré), la voie IM peut être utilisée sans dépasser la dose de 500 mg par injection pour des raisons de volume.
En cas d'extravasation, l'administration sera interrompue immédiatement (cf. 4.9 surdosage).

Modalités de manipulation

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation notamment blouses à manches longues, masque de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excreta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et être considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 n°98/188 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

4.3 Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- en association avec le vaccin contre la fièvre jaune,
- insuffisance médullaire sévère ;
- infection urinaire aiguë, cystite hémorragique préexistante ;
- allergie connue au cyclophosphamide ;
- femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (cf. 4.4 et 4.6) ;
- grossesse ;
- allaitement.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec :

- les vaccins vivants atténués,
- la phénytoïne.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

Les patients des deux sexes en période d'activité génitale doivent avoir une contraception efficace. Femmes en âge de procréer : il importe de vérifier par un test de grossesse, l'absence de grossesse avant l'administration de cyclophosphamide (cf. 4.6 Grossesse et Allaitement).
Les patients désirant procréer doivent être avertis du risque d'aménorrhée ou azoospermie parfois définitive ; de ce fait il peut être envisagé une conservation du sperme.

La prudence est recommandée dans les cas suivants :
- patients en mauvais état général, âgés ou présentant une diminution des défenses immunitaires ;
- patients diabétiques ;
- notion de radiothérapie antérieure ;
- insuffisance hépatique ou rénale préexistante ;

Une correction du trouble avant traitement ou une adaptation de dose est alors nécessaire.
Avant de commencer le traitement, il faut corriger ou supprimer toutes obstructions des voies urinaires, les cystites, ainsi que les infections et les troubles électrolytiques.

Précautions particulières d'emploi

- Une surveillance régulière de l'hémogramme est nécessaire pendant toute la durée du traitement (avant chaque cycle) : l'hémogramme doit être contrôlé régulièrement tous les 5 à 7 jours, puis tous les 2 jours si les leucocytes chutent en dessous de 3000/mm^3. Des contrôles quotidiens peuvent être nécessaires selon les cas.
  Chez les patients recevant un traitement au long cours, ce contrôle peut être espacé toutes les 2 semaines.
  Un risque de myélosuppression accrue peut s'observer en cas de traitement antérieur par une chimiothérapie ou une radiothérapie ou en cas d'une insuffisance rénale associée. Dans ce cas, une numération globulaire et plaquettaire est recommandée.

- L'utilisation du cyclophosphamide peut nécessiter une adaptation de la posologie ou une variation de l'espacement des cycles chez les patients présentant un diabète

insipide, une leucopénie, une thrombopénie ou une infiltration cellulaire tumorale de la moelle osseuse.

- En cas de leucopénies sévères, en raison du risque d'infections pouvant engager le pronostic vital, les mesures suivantes sont préconisées : administration d'antibiotiques et/ou d'antifongiques, pouvant être associés à l'utilisation des facteurs de croissance granulocytaires.
- Associée à d'autres médicaments myélosuppresseurs, la prise d'Endoxan peut nécessiter une adaptation de la posologie.
- En cas d'utilisation prolongée ou chez les patients à risque (radiothérapie antérieure du petit bassin, toxicité thérapeutique vésicale antérieure…), il est recommandé d'assurer une hydratation abondante et d'associer la prise d'Uromitexan pour prévenir les risques de cystite hémorragique (cf. 4.2 posologie et mode d'administration). Il convient également de s'assurer que la diurèse du patient est bonne et de rechercher une éventuelle hématurie microscopique.
  Lors de l'emploi de doses élevées ou lors de traitements prolongés, il existe un risque de cystite hémorragique ainsi qu'une possibilité d'altération rénale particulièrement en cas de lésions préexistantes. Des oedèmes de la paroi vésicale, des saignements sub-urétraux, des inflammations interstitielles avec fibroses, ainsi qu'une éventuelle sclérose de la paroi vésicale ont été observés.
  La présence de globules rouges dans les urines doit être recherchée régulièrement.
  En cas d'apparition d'une cystite hémorragique avec hématuries microscopiques ou macroscopiques, il convient d'interrompre Endoxan jusqu'à normalisation des signes cliniques et biologiques.
- L'alopécie peut parfois être prévenue par la mise en place d'un garrot pneumatique à la racine des cheveux lors du traitement ou par celle d'un casque réfrigérant.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Associations contre-indiquées :

+ **Vaccin contre la fièvre jaune :** risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées:

+ **Vaccins vivants atténués** (sauf fièvre jaune).

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

+ **Phénythoïne** :Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique ou risque d'augmentation de la toxicité ou de la perte d'efficacité du cytotoxique due à l'augmentation du métabolisme hépatique par la phénytoïne.

Associations à prendre en compte :

+ **Ciclosporine** (décrit pour doxorubicine, étoposide)
  Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

+ **Tacrolimus** (par extrapolation à partir de la ciclosporine).
Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

Interactions spécifiques au cyclophosphamide
Un cas isolé d'intoxication aiguë par l'eau a été observé lors de la prise simultanée d'indométacine.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

En clinique, quelques cas de malformations (anomalies de membres, craniosténoses, dysmorphies faciales) ont été rapportés après exposition au 1er trimestre, même lorsque le cyclophosphamide était utilisé comme immunosuppresseur.
En fin de grossesse, quelques cas d'anémie, voire de pancytopénie ont été rapportés. Il existe également un risque théorique de toxicité cardiaque (troubles du rythme, insuffisance cardiaque). Il est donc conseillé, chaque fois que cela est possible, de programmer la naissance, au moins 3 semaines après la dernière cure, et de réaliser une surveillance néonatale (en particulier hématologique et cardiaque).

Allaitement

En raison du passage du cyclophosphamide dans le lait maternel et de la survenue possible d'effets indésirables graves pour le nouveau-né, l'allaitement est contre-indiqué.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Certains effets secondaires tels que nausées et vomissements et/ou l'utilisation d'antiémétiques peuvent modifier l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

- La tolérance générale et locale du cyclophosphamide est bonne.
- Une neutropénie et rarement une thrombopénie modérée voire une anémie peuvent être observées : elles sont toujours spontanément réversibles après diminution de la posologie ou à l'arrêt du traitement. En général, le nadir des leucocytes et plaquettes apparaît pendant les premières et deuxièmes semaines de traitement ; ces effets sont généralement réversibles au bout de trois à quatre semaines. Une anémie ne se développe généralement qu'au bout de plusieurs cycles de traitement.
- Certains patients peuvent présenter des nausées associées ou non à des vomissements qui sont facilement prévenus ou supprimés par les antiémétiques.
- L'alopécie est inconstante, transitoire et réversible. Des modifications de la pigmentation des mains, des ongles et de la plante des pieds ont été signalées.
- Dans de rares cas, une augmentation des transaminases, des ictères et des hépatites a été observée.
- Une aménorrhée ou une azoospermie sont possibles, voire définitives.
- Comme pour tout traitement cytotoxique à doses cumulées élevées, le traitement par le cyclophosphamide peut être responsable de tumeurs secondaires. Le risque de développer une tumeur du tractus urinaire, comme un syndrome myélodysplasique pouvant évoluer en leucémie aiguë, est augmenté.

- Autres effets indésirables :
  - des cas de pseudo-sécrétions inappropriées d'hormone antidiurétique (SIADH) ont été décrits avec possibilité d'intoxication aiguë par l'eau ;

- des réactions d'hypersensibilité au cyclophosphamide, éventuellement accompagnées de fièvre sont possibles et peuvent évoluer dans des cas isolés vers un état de choc ;
- des sensations vertigineuses associées à des troubles de la vision transitoires ont été rapportées ;
- des cas isolés de pancréatite aiguë ;
- de très rares cas de syndrome de Stevens Johnson et de toxidermie nécrosante ont été rapportés.

Toxicité particulière aux fortes doses :

- à forte doses (800 à 1600 mg/m^2) :
  - on peut également observer une toxicité gastro-intestinale à type de mucites et/ou de diarrhées.
  - risque de cystite hémorragique ainsi qu'une possibilité d'altération rénale particulièrement en cas de lésions préexistantes. Des oedèmes de la paroi vésicale, des saignements sub-urétraux, des inflammations interstitielles avec fibroses, ainsi qu'une éventuelle sclérose de la paroi vésicale ont été observés.
  - des cas de pneumopathies interstitielles voire de fibroses pulmonaires peuvent se rencontrer. Le risque de fibrose pulmonaire est potentialisé par une radiothérapie antérieure ou associée.
- A très forte dose (> 1600 mg/m^2) :
  Il existe un risque de cardiotoxicité (cardiomyopathie aiguë, ischémie myocardique), potentialisé par l'irradiation antérieure de l'aire cardiaque ou de l'utilisation d'anthracyclines et/ou de pentostatine.

On a pu observer une maladie veino-occlusive du foie (MVO) chez environ 15 à 50% des patients recevant du cyclophosphamide à forte dose en association au busulfan ou à une radiothérapie corporelle totale dans le cadre d'une transplantation allogénique de moelle osseuse. Par contre, on observe la MVO que rarement chez les patients souffrant d'anémie arégénérative et traités en monothérapie par forte dose de cyclophosphamide. Le syndrome se développe typiquement 1 à 3 semaines après la transplantation et se caractérise par une augmentation de poids subite, une hépatomégalie, une ascite et une hyperbilirubinémie, voire une insuffisance hépatique.
Les facteurs prédisposant au développement de la MVO sont des troubles hépatiques fonctionnels préexistants, un médicament hépatotoxique associé à une chimiothérapie à forte dose, en particulier quand le busulfan est utilisé comme alkylant dans le protocole de conditionnement.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique du cyclophosphamide.
En cas de surdosage, il sera nécessaire d'adapter les soins en fonction de la toxicité constatée.
Le cyclophosphamide est dialysable.
En cas d'extravasation d'une solution de cyclophosphamide, il n'y a généralement pas de risque d'atteinte tissulaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

AGENT ALKYLANT
MOUTARDE A L'AZOTE code ATC : L01AA01
(L : Antinéoplasique et immunomodulateur).

Agent alkylant bifonctionnel de type oxazaphosphorine appartenant à la famille des moutardes azotées agissant après transformation dans l'organisme.

Le cyclophosphamide agit par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Ceci entraîne des modifications profondes chimiques ou enzymatiques de l'ADN ainsi que la formation de « ponts » alcoyles intrabrins ou interbrins, avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication d'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. Cette action est cycle dépendante, elle respecte les cellules en G0.

Immunodépresseur.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La molécule initiale est une prodrogue inactive. Elle est hydroxylée dans le foie par les microsomes hépatiques aboutissant essentiellement à la formation du 4-hydroxy-cyclophosphamide et à son tautomère l'aldo-cyclophosphamide puis à la moutarde phosphoramide (métabolite actif) et à l'acroleine (métabolite urotoxique).
Une voie métabolique accessoire conduit à une quantité négligeable des métabolites déchloréthylés.
Le temps moyen de demi-vie plasmatique du cyclophosphamide varie de 4 à 7 heures : il est plus court chez l'enfant (4 heures) que chez l'adulte (7 heures en moyenne).
Sous forme inchangée, il n'est pas lié de façon significative aux protéines plasmatiques (12 à 14%) alors que ses métabolites le sont davantage (52 à 60 %).
La barrière hémato-encéphalique est facilement traversée par le cyclophosphamide et un peu moins par ses métabolites (20 %) ce qui explique son intérêt dans le traitement de certaines tumeurs cérébrales. Son élimination à l'état inchangé ainsi que celle de ses métabolites est essentiellement urinaire.

5.3 Données de sécurité précliniques

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Composition du solvant (le cas échéant)
Solution de chlorure de sodium 0,9% ..... 50 ml

Pour une poche

6.2 Incompatibilités

6.3 Durée de conservation

Avant reconstitution : 3 ans.
Après reconstitution : cf rubrique 6.4 Précautions particulières de conservation.

6.4 Précautions particulières de conservation

Avant reconstitution : à conserver à une température inférieure à 25 °C
Après reconstitution : 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C et à l'abri de la lumière.
Après dilution dans la solution pour perfusion : à utiliser immédiatement.

6.5 Nature et contenance de l'emballage extérieur

Poudre :
Flacon en verre incolore de type I ou III de 50 ml fermé par un bouchon en chlorobutyle ou bromobutyle.

Solvant :
Poche souple Viaflo (PP/PA/PE) de 50 ml.

6.6 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

Utiliser de préférence en perfusion intraveineuse après dilution extemporanée dans 50 ml d'une solution de chlorure de sodium à 0.9%.

En cas de risque particulaire, il est nécessaire d'ajouter un filtre dans le système d'injection.

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

321 195-0 ou 34009 321 195 0 9: poudre pour solution injectable en flacon (verre incolore), boite de 1
321 196-7 ou 34009 321 196 7 7: poudre pour solution injectable en flacon (verre incolore), boite de 5
321 197-3 ou 34009 321 197 13 8: poudre pour solution injectable en flacon (verre incolore), boite de 10
315 820-4 ou 34009 315 820 4 5: boite de 1 flacon (verre incolore) de poudre pour solution injectable + 1 poche souple Viaflo (PP/PA/PE) de solvant
321 193-8 ou 34009 321 193 8 7 : boite de 5 flacons (verre incolore) de poudre pour solution injectable + 5 poches souples Viaflo (PP/PA/PE) de solvant
321 194-4 ou 34009 321 194 4 8: boite de 10 flacons (verre incolore) de poudre pour solution injectable + 10 poches souples Viaflo (PP/PA/PE) de solvant.

8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION SUR LE MARCHE

BAXTER SAS
6, avenue Louis Pasteur
78310 MAUREPAS

10. DATE D'APPROBATION / REVISION

31 décembre 1997 / 31 décembre 2007

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION

ENDOXAN 1000 mg, poudre pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cyclophosphamide anhydre ..... 1000,00 mg
sous forme de cyclophosphamide ..... 1069,00 mg

Pour un flacon

Pour les excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires.
- Traitement des cancers ovariens, des cancers bronchiques notamment à petites cellules, des séminomes et carcinomes embryonnaires testiculaires, des cancers de la vessie, des sarcomes, des neuroblastomes, des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, des myélomes multiples, des leucémies aiguës notamment lymphoïdes.
- A forte dose, conditionnement des allo- et autogreffes médullaires,
- A faible dose, traitement des polyarthrites rhumatoïdes, granulomatose de Wegener, de certaines formes sévères de lupus érythémateux aigus disséminés, de néphropathies auto-immunes cortico-résistantes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie du cyclophosphamide est fonction de l'indication thérapeutique (traitement antitumoral ou immunodépresseur, type et localisation de la tumeur, traitement initial ou d'entretien) et de la place du médicament dans le traitement entrepris (utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments cytostatiques). Elle est individuelle et doit tenir compte de l'état clinique et hématologique du patient (cf. précautions d'emploi).
Le cyclophosphamide injectable est habituellement utilisé à des doses moyennes de 150 à 1200 mg/m^2 chez l'enfant et de 500 à 4 000 mg/m^2 chez l'adulte, toutes les 3 à 4 semaines, administrées :

- sur 1 à 3 jours à chaque cycle,
- en deux injections à 7 jours d'intervalle.

Mode d'administration

Afin de préparer une solution isotonique prête à l'emploi, la poudre doit être dissoute dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % de manière à amener la concentration à 1 g pour 50 ml. En cas de besoin, elle peut également être dissoute dans une solution de Ringer, dans de l'eau pour préparation injectable ou de solution glucosée. La solution reconstituée ne doit pas être conservée au-delà de 48 heures et ne doit pas dépasser une concentration de 2%.

La voie d'administration habituelle est la voie veineuse en perfusion courte (30 minutes à 2 heures). La perfusion sur 24 heures est également possible. Le médicament préalablement reconstitué dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % est introduit dans le liquide de perfusion (solution injectable isotonique de glucose ou de chlorure de sodium).

Il est recommandé d'associer l'administration d'UROMITEXAN à partir de 600 mg/m^2/j et /ou d'assurer une hydratation suffisante.

Dans certains cas (capital veineux altéré), la voie intra-musculaire peut-être utilisée sans dépasser la dose de 500 mg par injection pour des raisons de volume.

En cas d'extravasation, l'administration sera interrompue immédiatement (cf. 4.9 Surdosage).

Modalités de manipulation

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation notamment blouses à manches longues, masque de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excreta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et être considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 n°98/188 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

4.3 Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- en association avec le vaccin contre la fièvre jaune,
- insuffisance médullaire sévère ;
- infection urinaire aiguë, cystite hémorragique préexistante ;
- allergie connue au cyclophosphamide ;
- femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (cf. 4.4 et 4.6) ;
- grossesse ;
- allaitement.

Ce médicament est généralement déconseillé en association avec :

- les vaccins vivants atténués,
- la phénytoïne.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mises en garde

Les patients des deux sexes en période d'activité génitale doivent avoir une contraception efficace. Femmes en âge de procréer : il importe de vérifier par un test de grossesse, l'absence de grossesse avant l'administration de cyclophosphamide (cf. 4.6. Grossesse et Allaitement).
Les patients désirant procréer doivent être avertis du risque d'aménorrhée ou azoospermie parfois définitive ; dans ce dernier cas il peut être envisagé une conservation du sperme.

La prudence est recommandée dans les cas suivants :

- patients en mauvais état général, âgés ou présentant une diminution des défenses immunitaires ;
- patients diabétiques ;
- notion de radiothérapie antérieure ;
- insuffisance hépatique ou rénale préexistante.

Une correction du trouble avant traitement ou une adaptation de dose est alors nécessaire.

Avant de commencer le traitement, il faut corriger ou supprimer toutes obstructions des voies urinaires, les cystites, ainsi que les infections et les troubles électrolytiques.

Précautions particulières d'emploi

- Une surveillance régulière de l'hémogramme est nécessaire pendant toute la durée du traitement (avant chaque cycle) : l'hémogramme doit être contrôlé régulièrement tous les 5 à 7 jours, puis tous les 2 jours si les leucocytes chutent en dessous de 3000/mm^3. Des contrôles quotidiens peuvent être nécessaires selon les cas.
  Chez les patients recevant un traitement au long cours, ce contrôle peut être espacé toutes les 2 semaines.
  Un risque de myélosupression accrue peut s'observer en cas de traitement antérieur par une chimiothérapie ou une radiothérapie ou en cas d'une insuffisance rénale associée. Dans ce cas, une numération globulaire et plaquettaire est recommandée.
- L'utilisation du cyclophosphamide peut nécessiter une adaptation de la posologie ou une variation de l'espacement des cycles chez les patients présentant un diabète insipide, une leucopénie, une thrombopénie ou une infiltration cellulaire tumorale de la moelle osseuse.
- En cas de leucopénies sévères, en raison du risque d'infections pouvant engager le pronostic vital, les mesures suivantes sont préconisées : administration d'antibiotiques et/ou d'antifongiques, pouvant être associés à l'utilisation des facteurs de croissance granulocytaires.
- Associée à d'autres médicaments myélosuppresseurs, la prise d'Endoxan peut nécessiter une adaptation de la posologie.
- En cas d'utilisation prolongée ou chez les patients à risque (radiothérapie antérieure du petit bassin, toxicité thérapeutique vésicale antérieure…), il est recommandé d'assurer une hydratation abondante et d'associer la prise d'UROMITEXAN pour prévenir les risques de cystite hémorragique (cf. 4.2 posologie et mode d'administration). Il convient également de

s'assurer que la diurèse du patient est bonne et de rechercher une éventuelle hématurie microscopique.
Lors de l'emploi de doses élevées ou lors de traitements prolongés, il existe un risque de cystite hémorragique ainsi qu'une possibilité d'altération rénale particulièrement en cas de lésions préexistantes. Des oedèmes de la paroi vésicale, des saignements sub-urétraux, des inflammations interstitielles avec fibroses, ainsi qu'une éventuelle sclérose de la paroi vésicale ont été observés.
La présence de globules rouges dans les urines doit être recherchée régulièrement.
En cas d'apparition d'une cystite hémorragique avec hématuries microscopiques ou macroscopiques, il convient d'interrompre Endoxan jusqu'à normalisation des signes cliniques et biologiques.

- L'alopécie peut parfois être prévenue par la mise en place d'un garrot pneumatique à la racine des cheveux lors du traitement ou par celle d'un casque réfrigérant.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Associations contre-indiquées :

+ Vaccin contre la fièvre jaune :
Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées:

+ Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune).
Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

+ Phénytoïne :
Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique ou risque d'augmentation de la toxicité ou de la perte d'efficacité du cytotoxique due à l'augmentation du métabolisme hépatique par la phénytoïne.

Associations à prendre en compte :

+ Ciclosporine (décrit pour doxorubicine, étoposide)
Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

+ Tacromilus (par extrapolation à partir de la ciclosporine).
Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

Interactions spécifiques au cyclophosphamide
Un cas isolé d'intoxication aiguë par l'eau a été observé lors de la prise simultanée d'indométacine.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse

En clinique, quelques cas de malformations (anomalies de membres, craniosténoses, dysmorphies faciales) ont été rapportés après exposition au 1er trimestre, même lorsque le cyclophosphamide était utilisé comme immunosuppresseur.

En fin de grossesse, quelques cas d'anémie, voire de pancytopénie ont été rapportés. Il existe également un risque théorique de toxicité cardiaque (troubles du rythme, insuffisance cardiaque). Il est donc conseillé, chaque fois que cela est possible, de programmer la naissance, au moins 3 semaines après la dernière cure, et de réaliser une surveillance néonatale (en particulier hématologique et cardiaque).

Allaitement

En raison du passage du cyclophosphamide dans le lait maternel et de la survenue possible d'effets indésirables graves pour le nouveau-né, l'allaitement est contre-indiqué.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Certains effets secondaires tels que nausées et vomissements et/ou l'utilisation d'antiémétiques peuvent modifier l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

- La tolérance générale et locale du cyclophosphamide est bonne.
- Une neutropénie et rarement une thrombopénie modérée voire une anémie peuvent être observées : elles sont toujours spontanément réversibles après diminution de la posologie ou à l'arrêt du traitement. En général, le nadir des leucocytes et plaquettes apparaît pendant les premières et deuxièmes semaines de traitement ; ces effets sont généralement réversibles au bout de trois à quatre semaines. Une anémie ne se développe généralement qu'au bout de plusieurs cycles de traitement.
- Certains patients peuvent présenter des nausées associées ou non à des vomissements qui sont facilement prévenus ou supprimés par les antiémétiques.
- L'alopécie est inconstante, transitoire et réversible. Des modifications de la pigmentation des mains, des ongles et de la plante des pieds ont été signalées.
- Dans de rares cas, une augmentation des transaminases, des ictères et des hépatites a été observée.
- Une aménorrhée ou une azoospermie sont possibles, voire définitives.
- Comme pour tout traitement cytotoxique à doses cumulées élevées, le traitement par le cyclophosphamide peut être responsable de tumeurs secondaires. Le risque de développer une tumeur du tractus urinaire, comme un syndrome myélodysplasique pouvant évoluer en leucémie aiguë, est augmenté.
- Autres effets indésirables :
  - des cas de pseudo-sécrétions inappropriées d'hormone antidiurétique (SIADH) ont été décrits avec possibilité d'intoxication aiguë par l'eau ;
  - des réactions d'hypersensibilité au cyclophosphamide, éventuellement accompagnées de fièvre sont possibles et peuvent évoluer dans des cas isolés vers un état de choc ;
  - des sensations vertigineuses associées à des troubles de la vision transitoires ont été rapportées ;
  - des cas isolés de pancréatite aiguë ;

- de très rares cas de syndrome de Stevens Johnson et de toxidermie nécrosante ont été rapportés.

Toxicité particulière aux fortes doses :

- à fortes doses (800 à 1600 mg/m^2) :
  - on peut également observer une toxicité gastro-intestinale à type de mucites et/ou de diarrhées.
  - risque de cystite hémorragique ainsi qu'une possibilité d'altération rénale particulièrement en cas de lésions préexistantes. Des oedèmes de la paroi vésicale, des saignements sub-urétraux, des inflammations interstitielles avec fibroses, ainsi qu'une éventuelle sclérose de la paroi vésicale ont été observés.
  - des cas de pneumopathies interstitielles voire de fibroses pulmonaires peuvent se rencontrer. Le risque de fibrose pulmonaire est potentialisé par une radiothérapie antérieure ou associée.
- à très forte dose (> 1600 mg/m^2) :
  il existe un risque de cardiotoxicité (cardiomyopathie aiguë, ischémie myocardique), potentialisé par l'irradiation antérieure de l'aire cardiaque ou de l'utilisation d'anthracyclines et/ou de pentostatine.

On a pu observer une maladie veino-occlusive du foie (MVO) chez environ 15 à 50% des patients recevant du cyclophosphamide à forte dose en association au busulfan ou à une radiothérapie corporelle totale dans le cadre d'une transplantation allogénique de moelle osseuse. Par contre, la MVO n'est observée que rarement chez les patients souffrant d'anémie arégénérative et traités en monothérapie par forte dose de cyclophosphamide. Le syndrome se développe typiquement 1 à 3 semaines après la transplantation et se caractérise par une augmentation de poids subite, une hépatomégalie, une ascite et une hyperbilirubinémie, voire une insuffisance hépatique.

Les facteurs prédisposant au développement de la MVO sont des troubles hépatiques fonctionnels préexistants, un médicament hépatotoxique associé à une chimiothérapie à forte dose, en particulier quand le busulfan est utilisé comme alkylant dans le protocole de conditionnement.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique du cyclophosphamide.

En cas de surdosage, il sera nécessaire d'adapter les soins en fonction de la toxicité constatée.

Le cyclophosphamide est dialysable.

En cas d'extravasation d'une solution de cyclophosphamide, il n'y a généralement pas de risque d'atteinte tissulaire.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

AGENT ALKYLANT

MOUTARDE A L'AZOTE, code ATC : L01AA01

(L : Antinéoplasique et immunomodulateur).

Agent alkylant bifonctionnel de type oxazaphosphorine appartenant à la famille des moutardes azotées agissant après transformation dans l'organisme.

Le cyclophosphamide agit par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Ceci entraîne des modifications profondes chimiques ou enzymatiques de l'ADN ainsi que la formation de « ponts » alcoyles intrabrins ou interbrins, avec pour conséquence une inhibition de la transcription et de la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. Cette action est cycle dépendante, elle respecte les cellules en G0.

Immunodépresseur.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La molécule initiale est une prodrogue inactive. Elle est hydroxylée dans le foie par les microsomes hépatiques aboutissant essentiellement à la formation du 4-hydroxy-cyclophosphamide et à son tautomère l'aldo-cyclophosphamide puis à la moutarde phosphoramide (métabolite actif) et à l'acroléine (métabolite urotoxique).

Une voie métabolique accessoire conduit à une quantité négligeable des métabolites déchloréthylés.

Le temps moyen de demi-vie plasmatique du cyclophosphamide varie de 4 à 7 heures : il est plus court chez l'enfant (4 heures) que chez l'adulte (7 heures en moyenne).

Sous forme inchangée, il n'est pas lié de façon significative aux protéines plasmatiques (12 à 14 %) alors que ses métabolites le sont davantage (52 à 60 %).

La barrière hémato-encéphalique est facilement traversée par le cyclophosphamide et un peu moins par ses métabolites (20 %) ce qui explique son intérêt dans le traitement de certaines tumeurs cérébrales. Son élimination à l'état inchangé ainsi que celle de ses métabolites est essentiellement urinaire.

5.3 Données de sécurité précliniques

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium.

6.2 Incompatibilités

Il n'existe pas d'incompatibilités majeures connues.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution : 48 heures.

Après dilution dans le milieu de perfusion : 48 heures.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas + 25 °C.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

1519 mg de poudre en flacon (verre incolore de type I ou II) fermé par un bouchon (chlorobutyle ou bromobutyle)

6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Utiliser de préférence en perfusion intraveineuse après dilution extemporanée dans 50 ml d'une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

La manipulation de ce cytotoxique par le personnel infirmier ou médical nécessite un ensemble de précautions permettant d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement (cf. 4.2 Posologie et mode d'administration).

Pendant le transport et le stockage d'ENDOXAN, il peut éventuellement se produire une coloration du produit en raison d'une température trop élevée. Il est facile de distinguer visuellement les flacons qui ont subi une telle altération : le cyclophosphamide apparaît sous forme d'agglomérats de poudre jaunâtre ou de liquide visqueux, incolore ou jaunâtre (habituellement sous forme de gouttelettes ou d'une phase continue).

Ne pas utiliser les flacons présentant une telle altération.

Tout le matériel utilisé pour la dilution et l'administration du produit doit être détruit conformément aux procédures de traitement des déchets cytotoxiques.

En cas de risque particulaire, il est nécessaire d'ajouter un filtre dans le système d'injection.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION SUR LE MARCHE

BAXTER SAS
6, avenue Louis Pasteur
78310 MAUREPAS

8. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

558 370 – 4 ou 34009 558 370 4 6 : 1519 mg de poudre en flacon (verre) ; boite de 1.
558 371 – 0 ou 34009 558 371 0 7 : 1519 mg de poudre en flacon (verre) ; boite de 5.
558 372 – 7 ou 34009 558 372 7 5: 1519 mg de poudre en flacon (verre) ; boite de 10.
558 373 – 3 ou 34009 558 373 3 6: 1519 mg de poudre en flacon (verre) ; boite de 20.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

25 avril 1994 / 25 avril 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

24 novembre 2005

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendante le traitement.